

Aus dem Pathologischen Institut
(Direktor: Professor Dr. V. Becker)
und der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
(Direktor: Professor Dr. G. Hegemann)
der Universität Erlangen-Nürnberg

Vergleichende tierexperimentelle
histochemische Untersuchungen
des Herzens nach induziertem
Kammerflimmern und Koronarligatur
unter extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Holger Christian Stockinger
aus Wittenberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut
(Direktor: Professor Dr. V. Becker)
und der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
(Direktor: Professor Dr. G. Hegemann)
der Universität Erlangen-Nürnberg

Vergleichende tierexperimentelle
histochemische Untersuchungen
des Herzens nach induziertem
Kammerflimmern und Koronarligatur
unter extrakorporaler Zirkulation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Holger Christian Stockinger
aus Wittenberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Dezember 1976

Meinem Großvater
Ernst Geiger, Apotheker,
in Dankbarkeit gewidmet.

E I N L E I T U N G

Bei Tierversuchen zur Frage der günstigsten Ischämieform des Myokard stellte sich heraus, daß der Herzstillstand unter den Bedingungen des induzierten Kammerflimmerns im Vergleich zur normothermen Ischämie durch Abklemmen der Aorta und zur Kardioplegie-Ischämie sowohl funktionell als auch morphologisch zu den besten Ergebnissen führt (HACKER 1975, LEISSE et al. 1974, STOLTE et al. 1976).

Daraufhin wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen bei Operationen am stillgelegten menschlichen Herzen der normotherme ischämische Herzstillstand bei Mitralklappenersatz vielfach zu Gunsten des induzierten Flimmerns aufgegeben. Nach den hierbei erzielten guten Ergebnissen wurde diskutiert, ob das induzierte Kammerflimmern auch in der koronaren Bypass-Chirurgie eingesetzt werden kann.

Zur Anastomosierung des Venen-Bypass mit einem poststenotischen Koronararterienast muß dieser abgeklemmt werden. Die entscheidende Frage ist nun, ob die Blutversorgung über Kollateralen und Anastomosen im Gebiet des ligierten Astes in der Zeit der Unterbindung ausreichend für die Energie- und Sauerstoffversorgung im flimmernden Myokard ist, oder ob diese Versorgung insuffizient ist und es deshalb zu morphologisch faßbaren ischämischen Schäden kommt. Zur Klärung dieses Problems haben wir zunächst die Versuche durchgeführt.

Zum Problem der enzymhistochemischen Veränderungen nach temporärer Koronarligatur und nach Kammerflimmern liegen eine Reihe von tierexperimentellen Arbeiten vor (BAJUSZ 1964, BAJUSZ u. JASMIN 1964, CAMILLERI et al. 1975, DESSELBERGER u. SCHNEIDER 1970,

FINE et al. 1966, HECHT 1964, 1966, 1967, 1969, 1970, HECHT, KORB u. DAVID 1961, HECHT, JENNRICH u. FRIEDRICH 1968, JÄÄSKELÄINEN 1966, JENNINGS et al. 1963, JOHNS u. OLSON 1954, KENT u. DISEKER 1955, KRUG et al. 1971, LA DUE et al. 1963, SEIFERTH 1966 u. 1967, SHNITKA u. NACHLAS 1963, SLEZAK u. KLOBUSICKA 1969, SLEZAK et al. 1969, SOMMERS u. JENNINGS 1964, YABUKI et al. 1959, YOKOYAMA et al. 1955, ENGELMAN et al. 1975). Die Untersuchung der kombinierten Versuchsanordnung Kammerflimmern mit Koronarligatur unter extrakorporaler Zirkulation wurde u.W. jedoch noch nicht durchgeführt.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E

I. Histochemische Verfahren

Zur Früherkennung von ischämischen hypoxischen Veränderungen am Myokard erwiesen sich die Untersuchungen des Glykogengehalts und der Aktivität der Phosphorylase und Amylo-1.4.-1.6.-Transglukosidase sowie oxydativer und hydrolytischer Enzyme als besonders geeignet (HECHT 1969 und 1970, BAJUSZ u. JASMIN 1964, SEIFERTH 1966, ROTTER 1972). Deshalb entschieden wir uns für unsere Untersuchungen zur Aktivitätsbestimmung folgender Enzyme:

1. Phosphorylase (Methode von TAKEUCHI u. KURIAKI 1955, verbessert von ERÄNKÖ u. PALKAMA 1961)
2. Amylo-1.4.-1.6-Transglukosidase (Methode von TAKEUCHI 1958)
3. Monoaminoxydase (Methode von GLENNER, BURNER u. BROWN 1957)
4. Zytochromoxydase (Methode von BURSTON 1960 und 1961)

5. Phosphatasen (Methode von SCHREIBER u. SIMON 1964 in Annäherung an die Methoden von PEARSE u. REIS 1952 und PADYKULA u. HERMAN 1955)

II. Operationsmethoden

Zur Standardisierung der von uns gewählten Methoden und um sie auf ihre Brauchbarkeit zu prüfen, führten wir zunächst Vorversuche an Ratten durch. Die Auswirkungen des Kammerflimmerns bei Koronarligatur unter extrakorporaler Zirkulation prüften wir an drei Hunden und vier Schweinen, zur Kontrolle untersuchten wir ein frisch entnommenes Schweineherz.

A. Vorversuche an Ratten

4 ausgewachsene Wistar-Ratten; Kurznarkose Äther; Anästhesie durch intraperitoneale Injektion von 5 mm pro 100 g Körpergewicht Pentobarbitalnatrium (SEIFERTH 1967); Tracheotomie, Kanülierung der Luftröhre, manuelle Beatmung mit Ballon; Thorakotomie, Herzbeutelöffnung und Ligatur des Ramus descendens anterior der Koronararterie; nach Ablauf der Versuchszeit (einmal 20 Minuten, dreimal 30 Minuten) Exzision des Herzens und Transversalschnitt in Kammermitte; Einfrieren des Herzens mit flüssigem Stickstoff, Herstellung von 10 dicken Kryostatschnitten zur histochemischen Untersuchung.

B. Untersuchungen an Hunden und Schweinen

Untersucht wurden 3 Schäferhunde (Gewicht zwischen 28 und 33 kg) und 4 deutsche Hauschweine (Gewicht zwischen 38 und 47 kg). Nach Intubationsnarkose wurde unter aseptischen Bedingungen eine bilaterale trans-

sternale Thorakotomie durchgeführt, der Herzbeutel der Länge nach gespalten und das Blut heparinisiert. Zur venösen und arteriellen Kanülierung für die extrakorporale Zirkulation Einführung von PVC-Schläuchen über den rechten Vorhof bzw. über die rechte Arteria femoralis. Die Herz-Lungen-Maschine bestand für die extrakorporale Zirkulation und die Absaugung aus je einem Rollerpumpen-Aggregat (Fa. ULLRICH) und für die Oxygenisation des Blutes aus einem Bubble-Oxygenator (Rygg-Kyvsgaard-Thermooxygenator small size) mit eingebautem Wärmeaustauscher (Fa. POLYSTAN). Die Herz-Lungen-Maschine wurde mit 1500 ml 5%iger Glukoselösung gefüllt, die Fördervolumina während der extrakorporalen Zirkulation lagen zwischen 50 und 80 ml/min mal kg Körpergewicht, das Verhältnis von Sauerstoff-Fluß im Oxygenator zum geförderten Blutvolumen bei etwa 2:1.

Nach Anschluß des Kreislaufs an die Herz-Lungen-Maschine Stillegung des Herzens durch induziertes Kammerflimmern für 20 bzw. 30 Minuten und Ligatur des proximalen Ramus descendens anterior. Nach Ablauf der Versuchsdauer wurde das Herz exzidiert und aus der Mitte der Vorderwand und der Hinterwand des linken Ventrikels mehrere transmurale Muskelstücke für die fermenthistochemischen Untersuchungen entnommen.

ERGEBNISSE

A. Vorversuche an Ratten

Für die gewählte Ligaturzeit von 30 Minuten erwiesen sich als empfindlichste Enzyme die P h o s p h o r y l a s e und die A m y l o - 1.4 - 1.6 - T r a n s g l u k o s i d a s e, die im Versorgungsgebiet des ligierten Kranzarterienastes keine Aktivität mehr aufwiesen (siehe Tab. 1). In der gut durchbluteten Muskulatur des rechten Ventrikels (siehe Abb. 1) und im Myokard des nicht vom Ramus descendens anterior versorgten linken Ventrikels (siehe Abb. 2) war die Aktivität dieser beiden Enzyme gut erhalten, so daß zwischen Ischämie- und Restgebiet eine scharfe Trennlinie zu erkennen war (siehe Abb. 2 und 3). In den Gebieten mit totalem Aktivitätsverlust fand sich nur in den unmittelbar subendokardial gelegenen Herzmuskelfasern noch erhaltene Enzymaktivität (siehe Abb. 4). Die P h o s p h a t a s e zeigte ähnliche Resultate, hier war die Ischämiegrenze jedoch nicht so auffallend abgesetzt. Die C y t o c h r o m - o x y d a s e - Aktivität war bei den untersuchten Tieren übereinstimmend in allen Versorgungsbereichen gleichmäßig gut ausgeprägt, ein Aktivitätsverlust ließ sich nicht nachweisen. Bei Ratte 2 war dies auch im Fall der M o n o a m i - n o o x y d a s e so, die bei Ratte 4 jedoch im ischämisch geschädigten Bezirk sichtbar geringere Aktivität aufwies als im Bereich des rechten Ventrikels.

Von diesen Ergebnissen unterscheiden sich die Resultate bei Ratte 1, bei der wir mit sämtlichen untersuchten Fermenten gleichmäßig mittelgradige

Aktivitäten im linken und rechten Ventrikel fanden, was wir auf unsere beim ersten Versuchstier noch mangelnde operationstechnische Erfahrung zurückführen. Bei Ratte 3 waren während der Operation kaum noch Herzmuskelkontraktionen sichtbar, so daß wir die Ligaturzeit auf 20 Minuten beschränkten. Trotzdem war das Herz infolge des weitgehenden Kreislaufstillstands offensichtlich schon so geschädigt, daß wir mit der Phosphatase keinerlei Aktivität mehr und mit der Phosphorylase nur noch minimale Fermentspuren im rechten Ventrikel fanden.

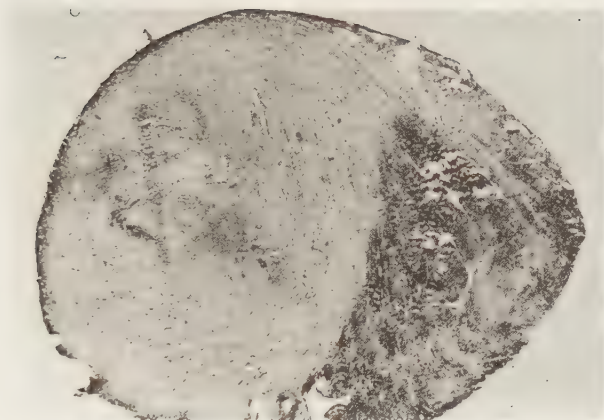


Abb. 1: Ausgeprägter Aktivitätsverlust des Enzyms Phosphorylase im Versorgungsbereich des ligierten Ramus descendens anterior (Herzspitze des linken Ventrikels), erhaltene Aktivität in der Muskulatur des rechten Ventrikels (Ratte 4, lupenmikroskopische Übersicht).

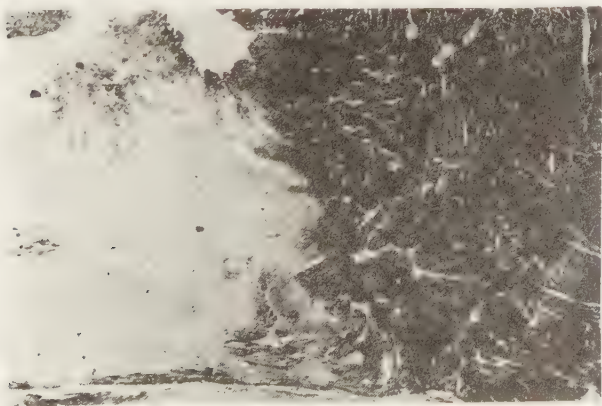


Abb. 2: Übergang der Vorderwand des linken Ventrikels mit totalem Verlust der Phosphorylase-Aktivität in den Versorgungsbereich des Ramus circumflexus an der Seitenwand mit gut erhaltener Aktivität (Ratte 4, Vergr. 10-fach).

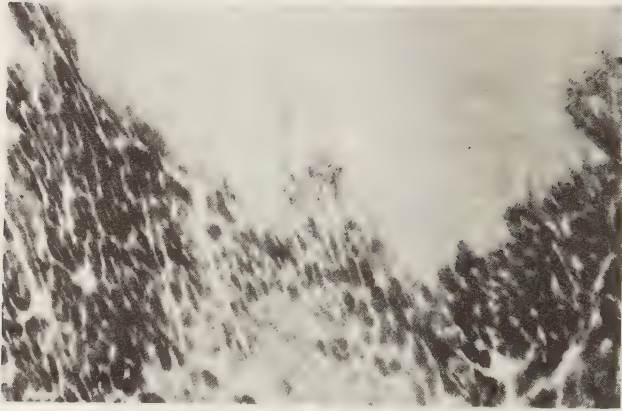


Abb. 3: Scharfe Demarkation zwischen ischämisch geschädigten und ungeschädigten Herzmuskelfasern (Phosphorylase, Ratte 4, Vergr. 30-fach).

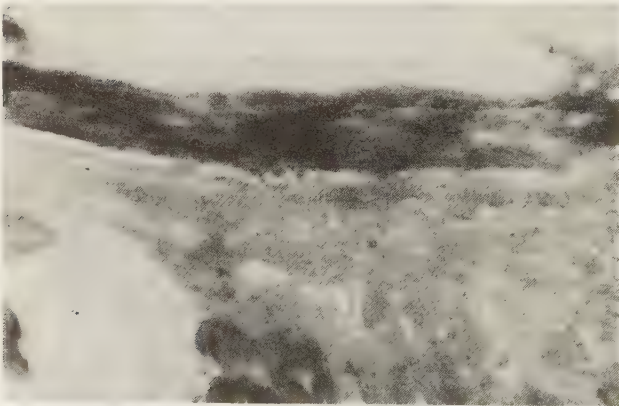


Abb. 4: Im ischämisch geschädigten Gebiet noch erhaltene Enzymaktivität in den subendokardialen Herzmuskelfasern (Phosphorylase, Ratte 4, Vergr. 75-fach).

B. Untersuchungen an Hunden und Schweinen

Bei den 3 Hundeherzen ergab sich nach 30 Minuten Ligatur des Ramus descendens anterior keinerlei Enzymaktivitätsverlust im Versorgungsgebiet dieses Koronarastes. Die Aktivität aller fünf untersuchten Enzyme war sowohl in der Vorderwand als auch in der Hinterwand des linken Ventrikels gut erhalten (siehe Tab. 1).

Die Aktivität der beiden untersuchten Enzyme Phosphorylase und Cytochromoxydase war beim Kontrollschwein gleichmäßig im gesamten Herzmuskel gut erhalten.

Bei 2 Schweinen kam es zu Komplikationen, die die Versuchsergebnisse beeinflußt haben: bei Schwein 1 trat vor Anschluß der Herz-Lungen-Maschine bei offenem Thorax ein Herzstillstand mit Übergang in Kammerflimmern auf. Nach manueller Herzmassage wurde die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, geordnete Herzmuskelkontraktionen waren auch durch Defibrillation nicht erreichbar. Trotzdem setzten wir 30 Minuten lang eine Ligatur des Ramus descendens anterior und untersuchten die Enzymaktivität in Vorder- und Hinterwand. Bei Schwein 2 fand sich eine alte Perikarditis. Durch einen technischen Fehler an der Herz-Lungen-Maschine wurde nur ein Perfusionsdruck von 30 mm Hg erzielt.

Bei beiden Schweinen fanden wir - mit Ausnahme der Cytochromoxydase - einen nahezu vollständigen Enzymverlust in Vorder- und Hinterwand. (Siehe Tab. 1).

Lediglich die Phosphorylase bei Schwein 1 und die Amylo-1.4-1.6-Transglukosidase bei Schwein 2 ließen in der Hinterwand noch minimale granuläre Anfärbungen als Zeichen von Aktivität innerhalb einzelner Zellen erkennen. Die Cytochromoxydase-Aktivi-

tät war in beiden Fällen gleichmäßig ausgeprägt.

Ohne Komplikationen verliefen die Versuche bei Schwein 3 (Ligaturzeit 20 Minuten) und bei Schwein 4 (Ligaturzeit 30 Minuten). Bei beiden Schweinen waren die Ergebnisse mit der P h o s p h o r y - l a s e und der A m y l o - 1.4 - 1.6 - T r a n s - g l u k o s i d a s e fast übereinstimmend (siehe Tab 1): im Vorderwandbereich des linken Ventrikels diffus verteilte Bezirke mit abgeschwächter Aktivität bis hin zum totalen Enzymausfall zwischen Fasergruppen mit mittelgradiger Fermentaktivität; in der Hinterwand gleichmäßig intensive Fermentaktivität mit vereinzelt kleinen Bezirken, in denen sich stellenweise eine schwächere Aktivität nachweisen ließ (siehe Abb. 5-9).

Die P h o s p h a t a s e zeigte jeweils im Vorderwandbereich eine etwas schwächere Aktivität als im Hinterwandgebiet, wobei die Aktivitäten bei Schwein 4 infolge der längeren Versuchsdauer insgesamt wieder etwas weniger stark waren als bei Schwein 3 (siehe Abb. 9-11).

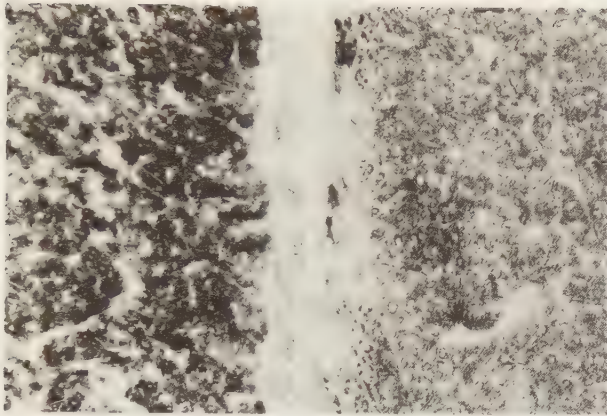


Abb. 5: Deutlich abgeschwächte Aktivität der Phosphorylase im Versorgungsbereich des ligierten Ramus descendens anterior (rechts) im Vergleich zur flimmernden Hinterwand des linken Ventrikels (links). (Schwein 3, gleicher Objektträger, Vergr. 10-fach).

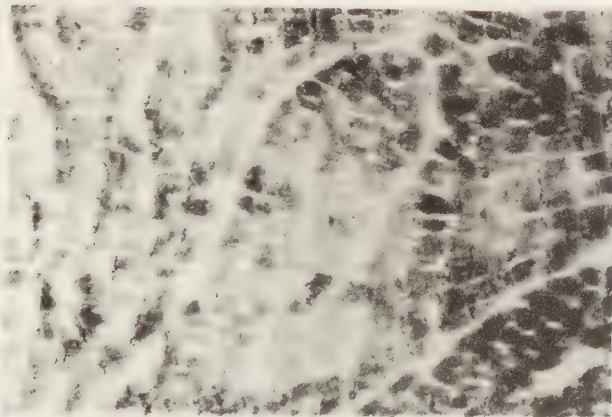


Abb. 6: Der Aktivitätsverlust der Phosphorylase in der Vorderwand des linken Ventrikels ist nicht total, fleckförmig sind noch Enzymaktivitäten nachweisbar (Schwein 3, Vergr. 40-fach).



Abb. 7: Auch in der Hinterwand des linken Ventrikels leichter fleckförmiger Verlust der Phosphorylase-Aktivität, jedoch mehr Fasern mit ausgeprägter erhaltener Aktivität als in der Vorderwand (Schwein 3, Vergr. 100-fach).

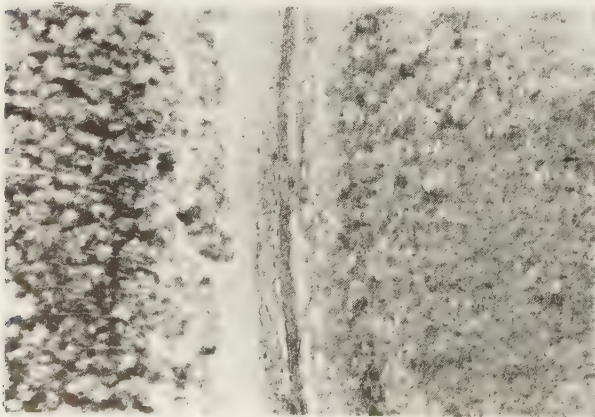


Abb. 8: Im Versorgungsgebiet des ligierten Ramus descendens anterior (rechts) mehr Aktivitätsverlust der Amylo-1,4-1,6-Transglucosidase als in der Hinterwand (links). (Schwein 3, Vergr. 10-fach).

Die C y t o c h r o m o x y d a s e-Aktivität war bei den einzelnen Schweinen unterschiedlich ausgeprägt, jedoch bestand beim gleichen Versuchstier nie ein Aktivitätsunterschied in Vorder- und Hinterwand. Bei Schwein 4 war sie nur noch stellenweise in beiden Gebieten nachzuweisen (siehe Tab. 1 und Abb. 12).

Die M o n o a m i n o o x y d a s e, die wir bei Schwein 1, 2 und 3 untersucht haben, war weder in der Vorder- noch in der Hinterwand nachweisbar (siehe Tab. 1).

Tabelle 1:

Zusammenfassende Darstellung der Versuchsergebnisse bei Ratten, Hunden und Schweinen.

Zeichenerklärung:

- LB = zum Versorgungsbereich des ligierten Ramus descendens anterior gehöriges Gebiet.
- VB = Vergleichsbereich (bei den Ratten entsprechend der rechte Ventrikel, bei Hunden und Schweinen das Gebiet der Hinterwand des linken Ventrikels).
- = keine Enzymaktivität nachweisbar.
- (+) = stellenweise Aktivitätsverlust neben Fasern mit Fermentaktivität.
- + = leichte Fermentaktivität nachweisbar.
- ++ = mittelgradige Fermentaktivität nachweisbar.
- +++ = starke Fermentaktivität nachweisbar.

	Voruntersuchung (in) / Prüfung	Prothrombinzeit LB/VB	Asylo-1,1-1,6- trypsinolyse LB/VB	Phosphatase LB/VB	Cyt chromatin test LB/VB	Monoaminooxidase LB/VB
Schwein 1	1	++/++		++/++	++/++	
Schwein 2	30	-/+++	-/+++	-/++	++/++	++/++
Schwein 3	30/vor Op. Herzstill- stand Kontraktionen	-/(+)		-/-		
Ratte 1	30	-/+++	-/+++	-/++	++/++	-/+
Schwein 4	30	++/++	++/++	++/++	++/++	++/++
Schwein 1	30/vor Op. Herzstill- stand u. Flimmern	-/(+)	-/-	-/-	+/+	-/-
Schwein 2	30/ alte Perikarditis techn. Fehler an HLM	-/-	-/(+)	-/-	++/++	-/-
Schwein 3	20	(+)/++	(+)/++	+/++	+/+	-/-
Schwein 4	30	(+)/+	(+)/(+)	(+)/+	(+)/(+)	
Schwein 5		++/++			++/++	

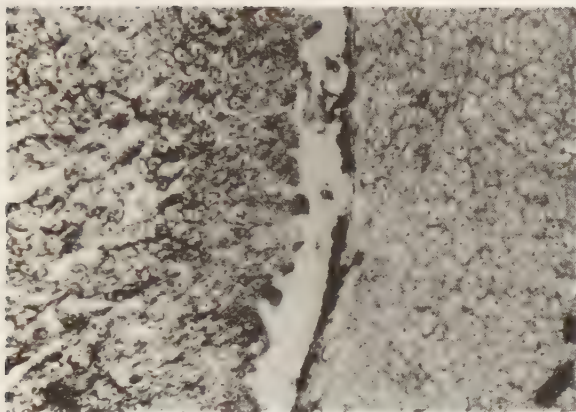


Abb. 9: Im ligierten Versorgungsgebiet des Ramus descendens anterior (rechts) schwächere Phosphatase-Aktivität als in der Hinterwand (links). (Schwein 3, gleicher Objektträger, Vergr.10-fach).

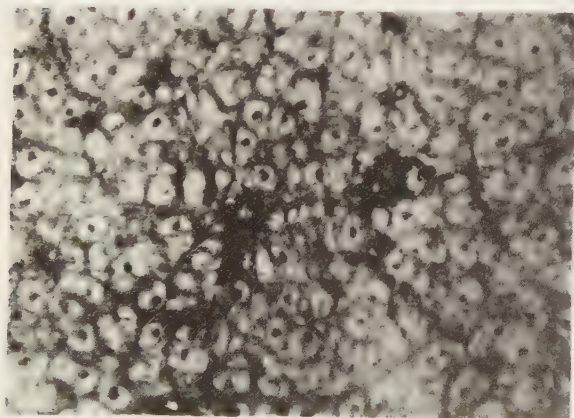


Abb. 10: Im ligierten Versorgungsgebiet nur in den Arteriolen-Wänden stark ausgeprägte, ansonsten schwache Phosphatase-Aktivität. (Schwein 3, Vergr. 40-fach).

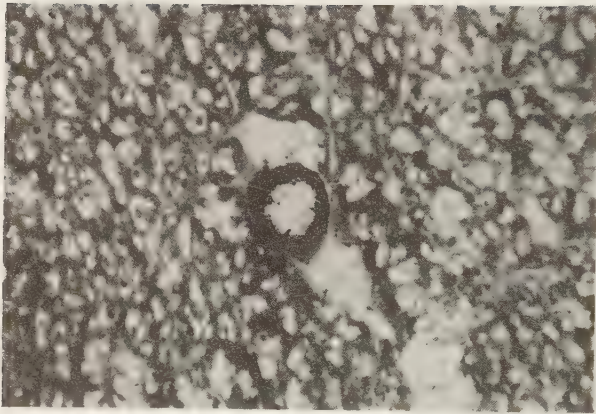


Abb. 11: Im Vergleich zur Vorderwand ist auch in der Hinterwand die Phosphatase-Aktivität in den Arteriolenwänden kräftig, ansonsten aber stärker ausgeprägt als im ligierten Gebiet. (Schwein 3, Vergr. 100-fach).

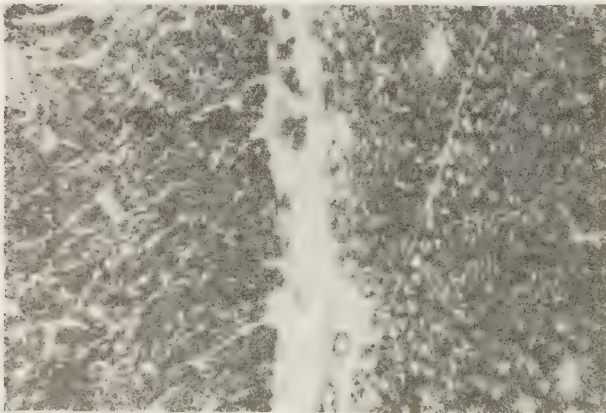


Abb. 12: Die Cytochromoxydase-Aktivität war im Versorgungsgebiet des ligierten Ramus descendens anterior (links) nicht schwächer als in der Hinterwand des linken Ventrikels (rechts). (Schwein 3, Vergr. 10-fach).

D I S K U S S I O N

Zur Früherkennung von ischämischen Herzmuskelschäden sind die Fermenthistochemie, die Elektronenmikroskopie, die Fluoreszenzmikroskopie und die pH-Bestimmung im Myokard geeignet (SEIFERTH 1967, HECHT et al. 1961, HECHT 1969, DESSELBERGER u. SCHNEIDER 1970, KRUG et al. 1971, weitere Literatur siehe HECHT 1970). Das Absinken der Enzymaktivität wird als wesentlich besserer und schnellerer Indikator von ischämischen Myokardschäden angesehen als die konventionellen histologischen Methoden, mit denen die Ausbildung einer myokardialen Schädigung durch Haematoxylin-Eosin-Färbung erst nach 9 Stunden sichtbar wird und ein Infarktgebiet erst nach 18-24 Stunden abgegrenzt werden kann (KENT u. DISEKER 1955, BAJUSZ u. JASMIN 1964, SOMMERS u. JENNINGS 1964, MORALES u. FINE 1966). Im Vergleich zur Elektronenmikroskopie ist die Histochemie methodisch weniger aufwendig, deshalb haben wir diese Methode zur Klärung der Frage gewählt, ob am flimmern-den Herzen unter extrakorporaler Zirkulation eine Koronarligatur zu ischämischen Schäden führt.

Seit HEIMBURGER (1946) sowie JOHNS und OLSON (1954) eine Methode zur Erzeugung des Herzinfarktes bei der Ratte angegeben haben, sind zahlreiche derartige Untersuchungen mit diesem Versuchstier vorgenommen worden. Wir haben den Ramus descendens anterior am schlagen-den Rattenherzen abgebunden, um die gewählten fermenthistochemischen Untersuchungsmethoden zu standardisieren. Die Ergebnisse dieser Rattenvorversuche decken sich im wesentlichen mit den in der Literatur angegebenen (BAJUSZ u. JASMIN 1964, HECHT 1961, 1964, 1969, 1970, 1971, SEIFERTH 1966 u. 1967). Auffallend ist das unterschiedliche Verhalten der Monoaminoxidase

bei Ratte 2 und Ratte 4, bei denen die Ligaturzeit jeweils 30 Minuten betrug. Im ersten Fall fand sich eine gleichmäßige Aktivität im gesamten Myokard, im zweiten Fall war dagegen im Herzspitzenbereich keine Aktivität und im nicht ligierten Gebiet eine abgeschwächte Aktivität nachweisbar. Dieses unterschiedliche Verhalten wird auch in der Literatur angegeben. So berichten BAJUSZ (1964) und BAJUSZ u. JASMIN (1964) von einem frühzeitigen Absinken der Monoaminoxidase schon nach 5 Minuten bis 30 Minuten nach der Koronararterienligatur in den Gebieten des erwarteten Infarkts und etwas später (40-60 Minuten) in den übrigen ungeschädigten Teilen des Myokard. Während in den ischämischen Gebieten ein bleibender Enzymaktivitäts-Verlust festgestellt werden konnte, bildete sich in den gesunden Fasern außerhalb dieses Areals die Monoaminoxidase-Aktivität nach 24-72 Stunden auf normale Stärke zurück. Demgegenüber konnte HECHT (1964, 1969 und 1970) kein signifikantes Abweichen der Aktivität dieses Enzyms in der Frühphase des Infarkts feststellen. Die gleiche Feststellung machten FINE u. Mitarbeiter (1966). Biochemisch stellte CHALIMOVA (1967) bereits nach 5 Minuten eine Abnahme der MAO-Aktivität im Infarkt auf 42 % fest. Nach 40 Minuten fand sie allerdings wiederum eine erhöhte Aktivität.

Im Unterschied zur Ratte ist es am Hundeherzen relativ schwierig, einen Infarkt zu setzen, da die vielen interkoronaren Anastomosen einen sehr guten Kollateralkreislauf gewährleisten (SLEZAK u. KLOBUSICKA 1969). Nach 30-minütiger Ligatur des Ramus descendens anterior findet man noch keine, nach 45 Minuten geringgradige myokardiale Schäden (YABUKI u. Mitarbeiter 1969).

JENNINGS u. Mitarbeiter (1963) wiesen die ersten toten Zellen nach einer durchschnittlichen Ligaturdauer von 22 Minuten nach. Zu dieser Zeit machten diese Zellen aber nur 2 % des Muskelvolumens aus, nach

45 Minuten waren 34-65 % abgestorben. Die Zellen eines ischämischen Gebietes hören kurz nach Ligatur auf, sich zu kontrahieren, behalten ihre Kontraktionsfähigkeit jedoch bei, wenn die Ischämie nicht länger als 15-18 Minuten dauert. Das Energieniveau der Zelle sinkt ständig mit dem Andauern der Ischämie, ist jedoch während der reversiblen Schädigung noch ausreichend, die strukturelle Integrität aufrechtzuerhalten. Die Autoren vermuten, daß der Verlust der funktionellen Integrität der Sarkolemm-Membran letztlich dazu führt, daß die geschädigte Zelle das irreversible Stadium erreicht.

LA DUE u. Mitarb. (1963) führten Enzymbestimmungen sowohl im Serum als auch im Herzmuskel nach experimentell herbeigeführten akuten und chronischen ischämischen Zuständen durch Ligatur des Ramus descendens anterior durch. Sie fanden selbst nach Ischämien von einigen Stunden Dauer keinen Verlust der Enzyme GOT, GPT und LDH im Myokard, und konnten auch in keinem Fall einen signifikanten Enzymunterschied mit den untersuchten Fermenten im Myokard nachweisen, ohne daß gleichzeitig eine Herzmuskelnekrose bewiesen werden konnte. Sie fanden jedoch einen erheblichen Verlust an GOT-Aktivität in den ersten 4 Stunden nach experimentellem Herzinfarkt mit einer weiteren, aber mehr abgestuften Verringerung über einen Zeitraum von 9-20 Tagen. Gleichzeitig konnten sie ungefähr in Beziehung dazu einen Anstieg der Aktivität im Serum feststellen, was auch von DESSELBERGER u. SCHNEIDER (1970) bestätigt wird.

Einen Aktivitätsverlust der Enzyme SDH, Diphosphoryridinnukleotiddiaphorase und Cytochromoxydase fanden SHNITKA u. NACHLAS (1963) nach 6 Stunden Ligatur, Glykogenverlust nach einer Stunde. Bei SLEZAK und KLOBUSICKA (1969) war der Glykogenverlust schon nach 30 Minuten vollständig, die Mitochondrienenzyme ver-

loren im Verlauf von 1-5 Stunden an Aktivität, was auch mit ihrer ödematösen Aufquellung und Ruptur in Einklag gebracht werden konnte. Bei weiteren Hunderversuchen wurden als erste Schäden der Phosphorylase-Aktivitätsverlust und der Glykogenverlust angegeben (SLEZAK et al. 1969), was für das Glykogen auch schon YOKOYAMA u. Mitarb. (1955) gefunden hatten. MORALES und FINE (1966) wiesen bei ihren histochemischen Studien darauf hin, daß der Hauptteil der Energiebereitstellung zur Herzkontraktion aus den aeroben Reaktionen des Zitratzyklus durch Oxydation von Pyruvat zu CO_2 und H_2O resultiere (vgl. auch JENNINS et al. 1963). Dabei verwendet das menschliche Herz Fettsäuren, Glukose und Aminosäuren. Unter anoxischen Bedingungen wird die Hauptquelle des Pyruvats im ischämischen Gebiet jedoch aus dem anaeroben Abbau des Glykogens bezogen. Deshalb muß zur Bereitstellung derselben Energiemenge während der Anoxie mehr Glykogen verbraucht werden als unter aeroben Bedingungen. Darum sei es logisch anzunehmen, daß die ersten histochemischen Zeichen einer myokardialen Ischämie durch das Verschwinden des Glykogens aus dem infarzierten Gebiet gegeben seien. Ein Ergebnis, das beim experimentellen Herzinfarkt 5-10 Minuten nach Ligatur der Koronararterie gefunden wurde.

Nach 30-minütiger Unterbindung des Ramus descendens anterior unter extrakorporaler Zirkulation und induziertem Kammerflimmern fanden wir eine homogen verteilte und gut ausgeprägte Aktivität der untersuchten Enzyme. Dies steht in Übereinstimmung mit Befunden in der Literatur bei gleicher Ligaturzeit, jedoch ohne elektrisch induziertes Kammerflimmern, und ist wohl auf das Vorhandensein ausgiebiger Anastomosen bei Hunden zurückzuführen. Denn beim indu-

zierten Kammerflimmern wird die Aorta nicht abgeklemmt, so daß die Koronarperfusion erhalten bleibt. Dem flimmernden Myokard, das nicht so viel Energie und Sauerstoff verbraucht wie das schlagende Herz, werden ausreichend Substrate angeboten (HACKER 1975). Die Koronarperfusion beim nichtschlagenden Herzen hat allerdings einen Nachteil: der intramyokardiale Druck ist stets geringer als der Perfusionsdruck. Dadurch kommt es mit zunehmender Dauer des Flimmerns zu einer ansteigenden Filtration von Flüssigkeit aus den Kapillaren in das Gewebe, was zu einem interstitiellen Ödem mit folgender Erhöhung des Koronargefäßwiderstandes durch Kompression der Kapillaren führt (SENNING 1967). Nach einer Stunde Flimmern sind Gewichtszunahmen des Herzens bis zu 50 % beobachtet worden (WERNET et al. 1969). Das Ödem wird zunächst subendokardial ausgebildet, führt zu einer Perfusionsstörung und somit zu ischämischen Nekrosen (ENGELMAN et al. 1975).

STONEY et al. (1962) untersuchten den Einfluß des induzierten Kammerflimmerns mit und ohne Koronarperfusion auf den Myokardstoffwechsel und die Herzventrikelfunktion. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß das flimmernde Herz durch die Perfusion vor schwerwiegenden Stoffwechselstörungen geschützt wird. Lichtmikroskopisch fanden SEMENOVA et al. (1968) in den subepikardialen und subendokardialen Schichten einen Verlust der normalen Myofibrillenstreifung und eine klumpenförmige Ausbildung von anisotroper Substanz. GHIDONI et al. (1969) fanden nach 1-40-stündiger Versuchsdauer stets einförmige symmetrische Myokardschäden, die bis zur Hälfte der Kammerwand umfaßten und makroskopisch durch Anschwellen und Erblässen gekennzeichnet waren. GLENN et al. (1960) meinen, daß es gegenwärtig keine zeitliche Begrenzung des Flimmerns zu geben scheine, solange die Koronarzirkulation aufrechterhalten bliebe.

Selbst beim schlagenden Hundeherzen führt eine 30 Minuten dauernde Koronarligatur nicht zu Enzymaktivitätsverlusten im Myokard. Deshalb ist es nicht verwunderlich, daß auch bei unserer Versuchsanordnung keine Aktivitätsverluste nachweisbar waren.

Im Gegensatz zum Schäferhund verfügt das Hausschwein (*Sus scrofa domesticus*) - wie der Mensch - nicht über ausgeprägte interkoronare Anastomosen und ist deshalb für Untersuchungen zur Auswirkung der Koronarligatur besonders gut geeignet (HEINE et al. 1973).

Die zeitlich am frühesten zu erfassende Veränderung in der ischämisch geschädigten Muskulatur ist der Verlust an Glykogen. Histochemisch läßt sich deshalb der Aktivitätsverlust des am Glykogenstoffwechsel beteiligten Enzyms A m y l o - 1.4 - 1.6 - T r a n s - g l u k o s y d a s e schon nach 5 Minuten Koronarligatur nachweisen (SEIFERTH 1966, 1967, TAKEUCHI 1958). Die P h o s p h o r y l a s e wird zwar biochemisch im Infarktgebiet aktiviert, histochemisch sieht man jedoch einen ebenso schnellen Aktivitätsverlust wie bei der Amylo-1.4-1.6-Transglukosydase. HECHT (1967) wies darauf hin, daß dieser histochemische Befund ein Artefakt ist: der Phosphorylase-Aktivitätsnachweis ist an die Existenz von Glykogen gekoppelt, bei Glykogenverlust tritt die Phosphorylase aus dem Infarktgebiet in das Inkubationsmedium über. Die Phosphorylase gibt also indirekt Auskunft über den Glykogenstoffwechsel.

Daß der Glykogenverlust bei Koronarligatur nicht nur am schlagenden Herzen, sondern auch am flimmernden Herzen in Szene geht, zeigen unsere Ergebnisse mit diesen beiden Enzymen am Schweineherzen. Nach 20-minütiger Versuchsdauer fanden wir im gut durchbluteten, nicht ligierten Myokard des linken Ventrikels eine gleichmäßige Phosphorylase- und Amylo-1.4.-1.6-Transglukosydase-Aktivität, die allerdings innerhalb

einzelner Zellen abgeschwächt war. Im Vergleich dazu waren im Bereich der Vorderwand größere, diffus verteilte Bezirke mit stark abgeschwächter Reaktion bis hin zum totalen Enzymausfall sichtbar. Ähnlich sind die Befunde mit 30-minütiger Ligaturzeit. Einen totalen Aktivitätsverlust, wie wir ihn am schlagenden Rattenherzen mit Koronarligatur gesehen haben, ließ sich nach 20 bzw. 30 Minuten Ligatur jedoch nicht nachweisen, was dafür spricht, daß die Geschwindigkeit der Schädigung im flimmernenden Myokard geringer ist.

Ähnliches gilt für die untersuchten Phosphatasen (ATPase und AMPase): in Abhängigkeit von der Versuchsdauer ließ sich im Bereich der Koronarligatur eine schwächere Aktivität als im gut durchbluteten Myokard nachweisen. Beim experimentellen Herzinfarkt kommt es nach HECHT (1961, 1963, 1969 und 1970) bereits nach 30 Minuten zu einer erheblichen Aktivitätsabnahme. Nach 6 Stunden ist die AMPase praktisch nicht mehr nachweisbar, nur in den Gefäßwänden ist noch eine positive Reaktion vorhanden. Wir sahen ebenfalls in der Wandung der Arteriolen im ligierten Areal eine erheblich ausgeprägtere Phosphatasen-Aktivität als in der Umgebung.

Den totalen Aktivitätsverlust der M o n o a m i n o - o x y d a s e im gesamten, also auch im durchbluteten Myokard, können wir nicht erklären. Ob hier das Kammerflimmern eine Rolle spielt, bleibt den Ergebnissen weiterer Versuche überlassen (bezüglich der auch in der Literatur widersprüchlichen Ergebnisse mit diesem Enzym siehe oben).

Einen Aktivitätsverlust der C y t o c h r o m o x y d a s e konnten wir bei unserer Versuchsanordnung nicht feststellen. Nur JÄÄSKELÄINEN (1968) empfiehlt dieses Enzym zur Diagnostik ischämischer Frühveränderungen. HECHT (1970) meint dagegen, daß es hierfür

nicht gut geeignet ist.

Unter Berücksichtigung der gegebenen Komplikationen bei Schwein 1 und 2 (Herzstillstand mit spontanem Flimmern bei Schwein 1 und alte Perikarditis bei Schwein 2) sind die Ergebnisse durchaus in Einklang mit denen bei den anderen Tieren zu bringen. Die Aktivität der Phosphorylase und der Amylo-1.4.-1.6-Transglukosydase war im ligierten Areal völlig erloschen, im durchbluteten Gebiet waren jedoch noch Ferment-Spuren nachweisbar. Die Monoaminoxidase und die Phosphatasen konnten wir dagegen bei beiden Schweinen nicht mehr darstellen, die Cytochromoxydase-Aktivität war gleichmäßig.

S C H L U S S F O L G E R U N G E N

Aufgrund unserer früheren vergleichenden tierexperimentellen Studien über verschiedene Formen des Herzstillstands bei extrakorporaler Zirkulation kamen wir zu dem Schluß, daß das induzierte Kammerflimmern mit erhaltener Koronarperfusion Struktur und Funktion des Myokard besser erhalten als die normotherme Ischämie durch Abklemmen der Aorta oder der kardioplegische Herzstillstand. Mit diesen Untersuchungen sollte geklärt werden, ob unter derartigen Versuchsbedingungen auch ein Koronararterienast ligiert werden kann, ohne daß irreversible Schäden im zugehörigen Versorgungsgebiet entstehen. Als Methode zur Erfassung der frühen ischämischen Myokardveränderungen wählten wir die Fermenthistochemie.

Bei Schäferhunden sahen wir bei einer Versuchsdauer von 20 und 30 Minuten keinen Enzymaktivitätsverlust, was auf die gute anastomotische Blutversorgung zurückgeführt wird. Beim Hausschwein, das - wie der Mensch - nicht über so ausgeprägte Anastomosen verfügt, fanden

wir eine Aktivitätsminderung der Amylo-1.4.-1.6-Transglukosydase und der Phosphorylase und eine geringgradige Verminderung der Phosphatase-Aktivität, während die Cytochromoxydase-Aktivität erhalten blieb. Im Vergleich mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen am schlagenden Herzen sind diese Schäden geringgradiger, was auf den geringeren Energieverbrauch des Kammerflimmerns zurückzuführen ist.

Die gefundenen Veränderungen sind nach HECHT (1970) reversibel. Es scheint daher möglich zu sein, diese Methode auch in der humanen Koronarchirurgie bei der Anlage der veno-koronaren Anastomose anzuwenden, zumal hierfür nur ca. 7-14 Minuten Zeit benötigt werden und die interkoronaren Anastomosen bei koronarer Herzkrankheit stärker ausgeprägt sind als im normalen Schweineherzen.

Um jedoch eine sichere Aussage bezüglich der Reversibilität der gefundenen Veränderungen machen zu können, sind weitere Untersuchungen nötig.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Um zu prüfen, ob das induzierte Kammerflimmern unter extrakorporaler Zirkulation auch in der Koronarchirurgie anwendbar ist, haben wir im Tierversuch fermenthistochemische Untersuchungen durchgeführt. Bestimmt wurde die Aktivität der Fermente Amylo-1.4-1.6-Transglukosydase, Phosphorylase, Phosphatase, Monoaminoxydase und Cytochromoxydase.

In Vorversuchen mit Ratten wurde der Ramus descendens anterior am schlagenden Herzen ligiert, um die Methode zu standardisieren.

Bei 3 Schäferhunden und 4 Hausschweinen wurde unter extrakorporaler Zirkulation und induziertem Kammerflimmern der Ramus descendens anterior proximal für 20 bzw. 30 Minuten ligiert und das Myokard aus dem Versorgungsgebiet dieses Astes und der gut durchbluteten Hinterwand des linken Ventrikels vergleichend histochemisch untersucht.

Bei Hunden fanden wir infolge der guten anastomotischen Durchblutung keinen Aktivitätsverlust der Enzyme im Myokard. Bei Schweinen zeigte sich eine Minderung der Aktivität der Fermente Amylo-1.4-1.6-Transglukosydase und Phosphorylase und ein minimaler Aktivitätsverlust der Phosphatasen, während die Cytochromoxydase-Aktivität in beiden untersuchten Arealen gut erhalten war.

Da die gefundenen Veränderungen reversibel sind, erscheint es gerechtfertigt, diese Methode auch in der humanen Koronarchirurgie bei der Anlage der venokoronaren Anastomose anzuwenden. Bezüglich der Reversibilität der Aktivitätsminderung der untersuchten Enzyme sollte jedoch in weiteren Untersuchungen zuvor Klarheit geschaffen werden.

Literatur:

- Bajusz, E.: Monoamine Oxidase and Myocardial Infarction.
Naturwissenschaften 51: 389 (1964)
- Bajusz, E., G. Jasmin: Histochemical Studies on the Myocardium Following Experimental Interference with Coronary Circulation in the Rat. - I. Occlusion of Coronary Artery.
Acta histochem. Bd. 18: 222-237 (1964)
- Burston, M. S.: Histochemical Demonstration of Cytochrome Oxidase with New Amine Reagents.
J. Histochem. Cytochem. 8: 63-70 (1960)
- Modifications of Histochemical Techniques for the Demonstration of Cytochrome Oxidase.
J. Histochem. Cytochem. 9: 59-65 (1961)
- Camilleri, J. P., J. N. Fabiani, C. Gurdjian: Etude histochimique et histoenzymologique de l'infarctus expérimental du rat après ligature permanente ou temporaire de la coronaire gauche.
Virchows Arch. a Path. Anat. and Histol. 366: 149-175 (1975)
- Chalimova, K. M.: Cholinesterase- und Monoaminoxidaseaktivität im ischämischen und nicht ischämischen Abschnitt des Herzens im akuten Stadium des Myokardinfarkts.
Bjull. ekso. Biol. Med. 32: 44-48 (1967)
- Desselberger, U., H. H. Schneider: Über das Verhalten der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte - Vergleichende histochemische und plasmachemische Untersuchungen.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 351: 347-364 (1970)
- Engelman, R. M., S. Adler, T. H. Gouge, R. Chandra, A. D. Boyd, F. G. Baumann: The Effect of Normothermic Anoxic Arrest and Ventricular Fibrillation on the Coronary Blood Flow Distribution of the Pig.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69: 858-869 (1975)

- Erenkö, O., A. Palakama: Improved Localization of Phosphorylase by the Use of Polyvinyl Pyrrolidon and High Substrate Concentration. J. Histochem. Cytochem. 9: 585 (1961)
- Fine, G., A. Morales, J. R. Scerpella: Experimental Myocardial Infarction. A Histochemical Study. Arch. Path. 82: 4-8 (1966)
- Ghidoni, J. J., D. Liotta, H. Thomas: Massive Subendocardial Damage Accompanying Prolonged Ventricular Fibrillation. Am. J. Path. 56: 15-25 (1969)
- Glenn, W., A. L. Toolf, E. Longo, T. Gensch: Induced Fibrillatory Arrest in Open-Heart Surgery. The New England J. Med. 28: 852-856 (1960)
- Hacker, R. W.: Die Auswirkung unterschiedlicher Herzstillstandsformen auf Funktion und Struktur des Myocard. Habilitationsschrift, Erlangen 1975
- Glenner, G. G., H. J. Burtner, G. W. Brown: The Histochemical Demonstration of Monoamine Oxidase Activity by Tetrazolium Salts. J. Histochem. 5: 591-600 (1957)
- Hecht, A.: Fermenthistochemische Frühveränderungen beim experimentellen Herzinfarkt. Virchows Arch. Path. Anat. 337: 414-424 (1964)
- Zur Problematik der Beziehungen zwischen gestörter Atmungskettenphosphorylierung und histochemisch darstellbarer ATPase-Aktivität. Histochemie 6: 243-253 (1966)
 - Das Verhalten der histochemisch nachweisbaren Phosphorylaseaktivität am anoxisch ruhenden und anoxisch tätigen (ischämischen) Rattenherzmuskel. Histochemie 9: 48-57 (1967)
 - Zur Spezifität fermenthistochemischer und elektronenmikroskopischer Reaktionen des Herzmuskels als Antwort auf pathogene Reize. Z. f. d. ges. Inn. Med. u. ihre Grenzgebiete 4: 97-102 (1969)

- Fermenthistochemische Frühveränderungen und ihr Aussagewert beim Herzinfarkt.
D.Dt.Ges.wesen 24: 1513-1516 (1969)
- Einführung in experimentelle Grundlagen moderner Herzmuskelpathologie.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1970
- Zur fermenthistochemischen Reaktion des Rattenherzmuskels nach temporärer Ischämie.
Exp.Path.5: 28-36 (1971)

Hecht, A., M. Jennrich, C. Friedrich:

Sauerstoffmangelzustände und histochemisch nachweisbare Phosphorylaseaktivität im Rattenherzmuskel.
Histochemie 14: 335-342 (1968)

Hecht, A., G. Kort, H. David:

Vergleichende histochemische, fluoreszenzmikroskopische und elektronenoptische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes der Ratte.
Virchows Arch.Path.Anat. 334: 267-284 (1961)

Heine, H., F. Tschirnov, D. Manz:

Über Beziehungen zwischen Herzmorphologie Coronargefäßtyp und Herzanfälligkeit bei Säugetieren.
Klin.Wschr.51: 191-197 (1973)

Jääskeläinen, A. J.:

Phosphorylase Activity in Myocardial Infarction and its Post-Mortem Demonstrability in the Rat.
Ann.Med.exp.Fenn.44: 541-543 (1966)

Jennings, R. B., J. P. Kaltenbach, H. M. Sommer, G. F. Bahr, W. B. Wartman:

Studies of the Dying Myocardial Cell
In: James, T. N., J. W. Keyes (Ed.):
The Etiology of Myocardial Infarction.
Little, Brown and Co. Boston 1963

Johns, T. N. F., B. J. Olson:

Experimental Myocardial Infarction.
Ann.Surg.140: 675-682 (1954)

Kent, S. P., M. Discker:

Early Myocardial Ischemia. Study of Histochemical Changes in Dogs.
Lab.Invest.4: 398-405 (1955)

- Krug, A., G. Druschel, H. Buchheit, A. Bernhard:
Die ischämische Herzmuskelschädigung
nach permanenter und temporärer
Koronararterienunterbindung und an-
schließender vollständiger Entlastung
des Herzens durch totalen kardiopulmo-
nalen Bypass.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschung 37:
320-326 (1971)
- La Due, J. S., I. Nydeck, P. Rueggsegger:
The Effect of Acute and Chronic Ischemia
on Enzymes of the Myocardium.
In: James, T. N., J. W. Keyes (Ed.):
The Etiology of Myocardial Infarction.
Little, Brown and Co. Boston 1963
- Leisse, B., R. Brather, M. Stolte, R. W. Hacker:
Vergleichende elektronenmikroskopische
Untersuchungen des Hundeherzens nach
verschiedenen Formen der Ischämie.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 59: 468 (1975)
- Morales, A. R., G. Fine:
Early Myocardial Infarction. A Histo-
chemical Study.
Arch. Path. 82: 9-14 (1966)
- Padykula, H. A., E. Herman:
Factors affecting the Activity of
Adenosine Triphosphatase and other
Phosphatase as Measured by Histochemical
Techniques.
J. Histochem. Cytochem. 3: 161 (1955)
- The Specificity of the Histochemical
Method for Adenosine Triphosphatase.
J. Histochem. Cytochem. 3: 170 (1955)
- Pearse, A. G. E., J. L. Reis:
The Histochemical Demonstration of a
Specific Phosphatase (5-Nucleotidase).
Biochem. J. 50: 534 (1952)
- Rotter, W.:
Pathologische Anatomie des Myokards bei
Koronarinsuffizienz.
10. Jahrestag d. Dtsch. Ges. f. Angiologie,
Frankfurt 1972
- Schreiber, G., H. Simon:
Kritische Untersuchungen zum histochemischen
Nachweis der Phosphatase sowie deren
Beeinflussbarkeit in vitro und vivo.
Histochemie 4: 252-260 (1964)

- Seiferth, J.: Fermenthistochemische Frühveränderungen des experimentellen Myokardinfarktes der Ratte.
Verh.Dtsch.Ges.Path.50: 450-452 (1966)
- Fermenthistochemische Frühveränderungen des experimentellen Myokardinfarktes der Ratte.
Frankfurter Zeitschr.f.Pathologie 76: 329-339 (1967)
- Shnitka, T.K., M.M.Nachlas: Histochemical Alterations in Ischemic Heart Muscle and Early Myocardial Infarction.
Am.J.Path.42: 507-521 (1963)
- Semenova, L.A., R.A.Martynyuk, Y.G.Tsellarius: Morphological Manifestations of Experimental Ventricular Fibrillation of the Heart.
Kardiologija (UdSSR) 30: 89-91 (1968)
- Sennig, A.: Klinische und experimentelle Erfahrungen bei der selektiven Koronarperfusion.
Langenbecks Arch.Klinische Chir. 319: 631 (1967)
- Slezak, J., M.Klobusicka: To Questions of Early Changes of Ischemic Myocardium.
Folia Morphologica 17: 165-170 (1969)
- Slezak, J., J.Styk: Some Early Changes of Ischemic Myocardium.
Folia Morphologica 17: 158-164 (1969)
- Sommers, H.M., R.B.Jennings: Experimental Acute Myocardial Infarction (Histologic and Histochemical Studies of Early Myocardial Infarcts Induced by Temporary or Permanent Occlusion of a Coronary Artery),
Lab.Invest.13: 1491-1503 (1964)
- Stolte, M., R.Faust-Brather, B.Leisse, R.W.Hacker: Electron microscopic and functional studies of various forms of cardiac arrest.
7 th European Congress of Cardiology, Amsterdam 1976, Abstracts Book I, 130

Stoney, R.J., L.C.C. Zanger, B.B. Roe:

Myocardial Metabolism and Ventricular
Function Before and After Ventricular
Fibrillation.
Surgery 52: 37-46 (1962)

Takeuchi, T., H. Kuriaki:

Histochemical Detection of Phosphorylase
in Animal Tissues.
J.Histochem.Cytochem. 3: 153-160 (1955)

- Histochemical Demonstration of Branching
Enzyme (Amylo-1.4-1.6-Transglucosidase)
in Animal Tissues.
J.Histochem.Cytochem. 6: 208-216 (1958)

Wernet, P., O. Giersberg, I. Hagemann, H. J. Bretschneider:

Faktoren der Koronarperfusion beim
entlasteten Herzen.
Thoraxchirurgie 17: 361 (1973)

Yabuki, S., B. Blanco, J. E. Imbriglia, L. Bentivolio, C. P. Bailey:

Time Studies of Acute, Reversible
Coronary Occlusions in Dogs.
J.Thoracic and Cardiovas.Surg. 38: 40-45
(1959)

Yokoyama, H. O., R. B. Jennings, G. F. Clabaugh, W. B. Wartman:

Histochemical Studies of Early Experi-
mental Myocardial Infarction.
Arch.Path. 59: 347-354 (1955)

L e b e n s l a u f

Am 20. Januar 1950 wurde ich als Sohn des Rechtsanwalts und Notars Heinrich Stockinger und seiner Ehefrau Sieglinde, geb. Geiger, in Wittenberg geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich dort die Diesterweg-Grundschule und anschließend die Diesterweg-Oberschule bis 1961. Von diesem Jahr bis 1969 besuchte ich dann das Robert-Mayer-Gymnasium in Heilbronn, an dem ich 1969 auch meine Reifeprüfung ablegte.

Von 1969 bis 1970 studierte ich in Erlangen Zahnmedizin, wechselte aber im Sommer 1970 auf Humanmedizin und legte im Februar 1976 in Erlangen mein medizinisches Staatsexamen ab.

Seit April 1976 bin ich als Stationsarzt in einem Jugendsanatorium in Bad Steben tätig.

Erlangen, im Dezember 1976

Holger Christian Stockinger



Herrn Prof. Dr. med. Volker Becker, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich herzlich für die Vergabe dieser Arbeit und die Übernahme des Referats.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Robert Hacker, Oberarzt an der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, und Herrn Dr. med. Manfred Stolte, wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich sehr für die kritische Hilfe bei der Planung, Durchführung und Korrektur dieser Dissertation.

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131 - 26197